

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 513-04

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 24 29 195 A1

11

Offenlegungsschrift 24 29 195

21

Aktenzeichen:

P 24 29 195.0

22

Anmeldetag:

18. 6. 74

43

Offenlegungstag:

5. 2. 76

30

Unionspriorität:

32

33

31

54

Bezeichnung:

2-Amino-pyrazolo[3,4-d]thiazole

71

Anmelder:

BASF AG, 6700 Ludwigshafen

72

Erfinder:

Eilingsfeld, Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 6710 Frankenthal;
Niess, Rolf, Dipl.-Chem. Dr., 6707 Schifferstadt

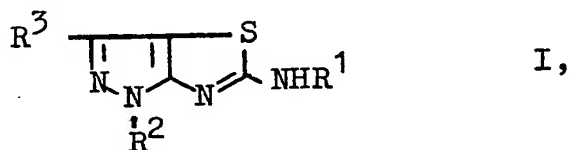
DT 24 29 195 A1

Unser Zeichen: O.Z.30 613 Bg/IG-

6700 Ludwigshafen, 12.6.1974

2-Amino-pyrazolo[3,4-d]thiazole

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



in der

R^1 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Acyl oder Sulfonyl,

R^2 gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl und

R^3 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeuten, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

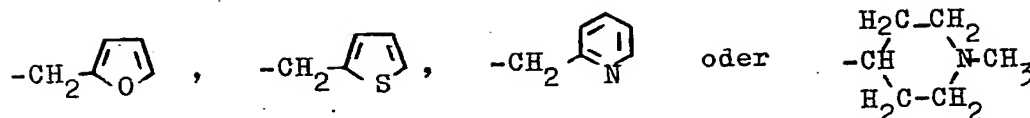
Insbesondere sind für R^1 neben Wasserstoff zum Beispiel Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenylalkyl mit insgesamt 7 bis 10 C-Atomen, substituiertes Phenyl, Alkanoyl, Aralkanoyl, Alkoxy- oder

Aroxycarbonyl, Aroyl, Alkylsulfonyl und Arylsulfonyl zu nennen, wobei die Reste 1 bis 12 C-Atome, vorzugsweise 1 bis 8 C-Atome, enthalten.

Einzelne Reste R^1 sind außer den schon genannten beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Amyl, β -Äthylhexyl, Benzyl, Phenyl-äthyl, -propyl oder -butyl, Hexyl, Phenyl, durch Chlor, Brom, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy oder Nitro substituiertes Phenyl, ferner Acetyl, Propionyl, Butyryl, Caproyl, Hexanoyl, Capryloyl, Chloracetyl, Bromacetyl, α -Chlorpropionyl, β -Chlorpropionyl, γ -Chlor-n-butyryl, α -Bromisovaleroyl, Phenylacetyl, Tylacetyl, Methoxyphenylacetyl, Chlorphenylacetyl, Dichlorphenylacetyl, Methoxycarbonyl, Äthoxy-, Propoxy-, Butoxy- oder Phenoxy-carbonyl, Benzoyl, durch Chlor, Brom, Nitro, Methoxy, Äthoxy oder Methyl substituiertes Benzoyl, Methylsulfonyl, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Cyclohexyl-, Benzyl-, Phenyl-äthyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Dichlorphenyl-, Methylphenyl-, Dimethylphenyl- oder Thienylsulfonyl.

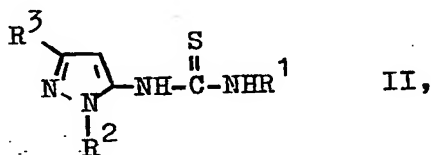
Als Reste R^2 sind beispielsweise Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Cyclopentyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, Phenyl-äthyl und substituiertes Phenyl zu nennen. Einzelne Reste sind außer den bereits genannten beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, β -Cyanäthyl, β -Hydroxyäthyl, Methoxypropyl, durch Chlor, Brom, Methyl, Dimethylamino oder Methoxy substituiertes Benzyl, Phenyl, durch Chlor, Brom, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy, Nitro oder Cyan substituiertes Phenyl sowie die Reste der Formeln

3



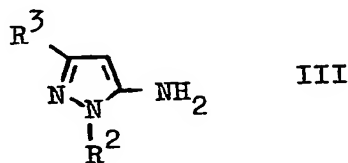
Einzelne Reste R^3 sind beispielsweise Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Phenyl oder durch Chlor, Brom, Nitro, Methyl, Äthyl, Methoxy oder Äthoxy substituiertes Phenyl.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I kann man Verbindungen der Formel II



dehydrierend cyclisieren.

Verbindungen der Formel II sind zum Beispiel durch Umsetzung von Verbindungen der Formel III



mit Verbindungen der Formel IV



leicht zugänglich. 509886/1100

Verbindungen der Formeln III und IV sind bekannt, und ihre Herstellung ist beispielsweise in der folgenden Literatur beschrieben:

Verbindungen der Formel III:

- a) DTOS 2 141 700
- b) H. Höhn, Z. Chem. 10, 386 - 388 (1970)

Verbindungen der Formel IV:

- a) DAS 1 183 492
- b) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 9, S. 879, G. Thieme, Stuttgart, 1955
- c) P. A. S. Smith, R. O. Kan; J. Org. Chemistry 29, 2261 (1964)
- d) R. Pohoudek-Fabini, E. Schröpl; Pharmazeutische Zentralhalle 107, 277 (1968)

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel II wird zweckmäßigerweise in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel bei Temperaturen von -5 bis 150 °C, vorzugsweise bei 0 bis 80 °C vorgenommen.

Als Dehydrierungsmittel eignen sich alle diejenigen, die üblicherweise bei der sogenannten Hegershoff-Reaktion (R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, Seite 512 und Seite 581) verwendet werden. Im einzelnen seien z. B. Chlor, Sulfurylchlorid, Dischwefeldichlorid und insbesondere Brom genannt.

5

Als Lösungs- und/oder Suspensionsmittel seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, halogenhaltige Kohlenwasserstoffe, niedere Fettsäureester, niedere Fettsäuren oder Mineralsäuren. Im einzelnen seien als zweckmäßige Reaktionsmedien genannt: Essigsäureäthylester, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloräthan, Chlorbenzol, Nitrobenzol, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure.

Zur Durchführung des Verfahrens löst oder suspendiert man zweckmäßigerweise die Verbindung der Formel II in dem verwendeten Lösungsmittel und gibt dann das Oxidations- oder Dehydrierungsmittel zu. Es ist dabei vorteilhaft, das Umsetzungsgemisch zu rühren und gegebenenfalls zu kühlen oder nach dem Abklingen einer zunächst exothermen Reaktion noch kurz zu erwärmen. In der Regel verwendet man je Äquivalent Thioharnstoff ungefähr zwei Äquivalente des Dehydrierungsmittels.

Die Aufarbeitung richtet sich nach den verwendeten Dehydrierungs- und Lösungsmitteln. Häufig kristallisieren die gebildeten 2-Amino-pyrazolo[3,4-d]thiazole bzw. die entsprechenden Salze während der Reaktion aus und können dann z.B. durch Abfiltrieren oder Zentrifugieren isoliert werden.

Beispiel 12-Äthoxycarbonylamino-6-butyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

13,5 Teile N-(1-Butyl-pyrazolyl-5-)N'-carbäthoxy-thioharnstoff werden in 80 Teilen Chloroform unter Rühren tropfenweise mit 8 Teilen Brom versetzt, wobei die Temperatur auf 30°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird 1/2 Stunde auf 40°C erwärmt, danach 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Chloroform wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der schwierige Rückstand in Alkohol aufgenommen. Nach Zugabe von Wasser und wenig Ammoniak fällt die freie Base aus.

Ausbeute: 7,8 Teile (58 %)

Eine Probe aus Äthanol/Wasser unkristallisiert schmilzt bei 168 - 70°C.

Analyse: $C_{11}H_{16}N_4O_2S$ (268,27)

Ber.: C 49,25 H 6,01 N 20,89 O 11,93 S 11,93

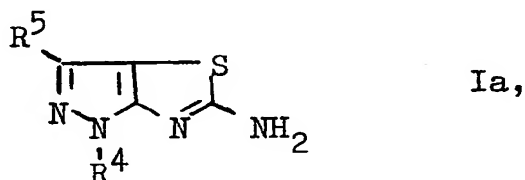
Gef.: 49,5 6,0 21,0 12,4 11,7

6

Aus den Salzen erhält man die freien Amine durch Auflösen oder Suspendieren in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel und Zugabe von beispielsweise Natronlauge, Kalilauge, wäßrigem Ammoniak, Natriumcarbonat oder Pottasche.

Eine Vereinfachung des Verfahrens besteht darin, daß man ohne Isolierung der aus den Verbindungen III und IV gewonnenen Zwischenstufen der Formel II in einer Art Eintopfreaktion direkt die Endprodukte der Formel I herstellt.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel Ia



in der

R^4 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Cyclohexyl, Benzyl, Phenyl oder Chlorphenyl und

R^5 Wasserstoff oder Allyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

Die neuen 2-Amino-pyrazolo[3,4-d]thiazole sind wertvolle Ausgangsstoffe für die Herstellung von Farbstoffen, wobei sie als Diazokomponenten dienen.

Die in den Beispielen angegebenen Teile bedeuten Gewichtsteile. Sie verhalten sich zu Volumenteilen wie das Kilogramm zum Liter.

Beispiel 22-Äthoxycarbonylamino-6-butyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

13,5 Teile N-(1-Butyl-pyrazolyl-5-)N-carbäthoxythioharnstoff werden in 80 Teilen Eisessig unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 16 Teilen Brom in 20 Teilen Eisessig versetzt. Dabei bildet sich vorübergehend ein Feststoff, der sich aber wieder auflöst. Nach 15stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird mit 200 Teilen Wasser gefällt, abgesaugt und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 9,7 Teile (73 %). Eine Probe aus Äthanol/Wasser umkrist. schmilzt bei 168 - 170 °C.

Beispiel 32-Äthoxycarbonylamino-6-cyclohexyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

7,4 Teile N-(1-Cyclohexyl-pyrazolyl-5-)N'-carbäthoxythioharnstoff werden in 60 Teilen Eisessig gelöst und unter Rühren mit 8 Teilen Brom in 10 Teilen Eisessig versetzt. Nach 2stündigem Nachrühren.

- 8 -

O.Z. 30 613

9

wird die Mischung in 300 Teile Wasser gegossen, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 6,9 g (94 %); eine Probe aus Äthanol/Wasser umkrist.
schmilzt bei 182 - 184 °C.

Analyse: $C_{13}H_{18}N_4O_2S$ (294,31)

Ber.: C 53,05 H 6,16 N 19,04 O 10,88 S 10,88

Gef.: 52,9 6,3 18,7 10,9 10,5

Beispiel 4

2-Benzoylamino-6-cyclohexyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

16,4 Teile N-(1-Cyclohexyl-pyrazolyl-5-)-N'-benzoyl-thioharnstoff werden in 80 Teilen Eisessig unter Rühren langsam mit 16 Teilen Brom gelöst in 10 Teilen Eisessig versetzt. Die Temperatur wird zwischen 0 und 10 °C gehalten. Ein Teil der Aufschlämmung^{geht}/zunächst in Lösung, scheidet sich aber als Schmiere wieder aus. Nach Zugabe von 70 Teilen Chloroform und 2stündigem Nachrühren wird abgesaugt, der teils schmierige Rückstand in 100 Teilen Dimethylformamid gelöst und mit wäBrigem Ammoniak ausgefällt.

Ausbeute: 12 Teile (73 %); eine Probe aus Alkohol und Wasser umkrist.
schmilzt bei 187 - 89 °C.

Analyse: $C_{17}H_{18}N_4OS$ (326,35)

Ber.: C 62,56 H 5,56 N 17,17 O 4,9 S 9,8

Gef.: 62,8 5,7 17,1 5,1 9,5

5098

10

Beispiel 52-Äthoxycarbonylamino-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

15,2 Teile N-(1-Benzyl-pyrazolyl-5-)-N'-äthoxycarbonyl-thioharnstoff werden in 100 Teilen Eisessig unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 16 Teilen Brom in 20 Teilen Eisessig versetzt. Dabei wird die Temperatur unter 25 °C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird 4 Stunden nachgerührt und dann in 500 Teile Wasser eingerührt. Das Wasser wird abdekantiert und der teilweise schmierige Rückstand mit wenig Äthanol angerieben und kristallisiert.

Ausbeute: 9 Teile (59 %); eine Probe aus Alkohol umkrist. schmilzt bei 168 - 70 °C.

Analyse: $C_{14}H_{14}N_4O_2S$ (302,28)

Ber.: C 55,62 H 4,67 N 18,54 O 10,58 S 10,58

Gef.: 55,6 5,0 18,4 10,8 10,6

11

Beispiel 62-p-Toluolsulfonylamino-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

9,65 Teile N-(1-Benzyl-pyrazolyl-5-)-N'-p-toluolsulfonyl-thioharnstoff werden in 100 Teilen Eisessig bei Raumtemperatur langsam mit einer Lösung von 8 Teilen Brom in 20 Teilen Eisessig versetzt. Dabei geht zunächst alles in Lösung und nach und nach scheidet sich ein Feststoff ab. Nach 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8,7 Teile (91 %); eine Probe aus Alkohol umkrist. schmilzt bei 192 - 95 °C.

Analyse: $C_{18}H_{16}N_4O_2S_2$ (384,34)

Ber.: C 56,25 H 4,20 N 14,58 O 8,33 S 16,66

Gef.: 56,4 4,5 14,5 8,6 16,3

12

Beispiel 72-(p-Chlorbenzoyl)-amino-6-phenyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

8,9 Teile N-(1-Phenyl-pyrazolyl-5-)N'-p-chlorbenzoyl-thioharnstoff werden in 60 Teilen Eisessig bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 8 Teilen Brom in 20 Teilen Eisessig versetzt. Nach 8stündigem Nachrühren wird in 300 Teile Wasser eingerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 7,8 Teile (87 %); eine Probe aus Methylglykol umkrist. schmilzt bei 196 - 200 °C.

Analyse: $C_{17}H_{11}N_4OSCl$ (354,82)

Ber.: Cl 10,00

Gef.: 9,6

Beispiel 82-Amino-6-cyclohexyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

5,6 Teile N-(1-Cyclohexyl-pyrazolyl-5-)thioharnstoff werden in 50 Teilen Eisessig bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 8 Teilen Brom in 10 Teilen Eisessig versetzt. Dabei bildet sich

13

eine Schmiere. Beim Erwärmen auf 80 °C entsteht eine Lösung aus der beim Abkühlen ein Feststoff kristallisiert. Dieser wird abgetrennt, in 50 Teilen Dimethylformamid gelöst und mit wäbrigem Ammoniak wieder ausgefällt.

Ausbeute: 3,1 Teile (56 %); eine Probe aus Alkohol umkrist. schmilzt bei 203 - 205 °C.

Analyse: $C_{10}H_{14}N_4S$ (222,24)

Ber.: C 54,04 H 6,35 N 25,21 S 14,40

Gef.: 53,8 6,1 25,5 14,0

Beispiel 9

2-Amino-6-phenyl-pyrazolo[3,4-d]thiazol

5,45 Teile N-(1-Phenyl-pyrazolyl-5-)thioharnstoff werden in 70 Teilen Eisessig unter Rühren langsam mit 4 Teilen Brom in 10 Teilen Eisessig versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 10 Minuten auf 80 °C erwärmt, abgekühlt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in Dimethylformamid gelöst und durch Zugabe von wäbrigem Ammoniak wieder ausgefällt.

Ausbeute: 3,6 Teile (67 %); eine Probe aus Alkohol umkrist. schmilzt bei 204 - 206 °C.

Analyse: $C_{10}H_8N_4S$ (216,20)

Ber.: C 55,55 H 3,73 N 25,92 S 14,80

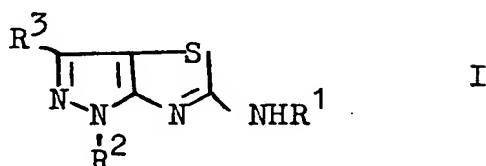
Gef.: 55,8 3,7 26,0 14,8

709082 1100

14

Patentansprüche

① 2-Amino-pyrazolo[3,4-d]thiazole der Formel



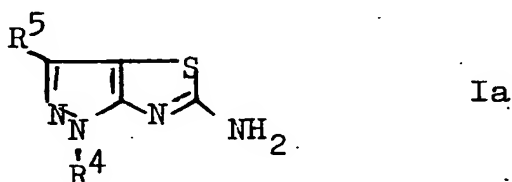
in der

R^1 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Acyl oder Sulfonyl,

R^2 gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl und

R^3 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeuten.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 der Formel



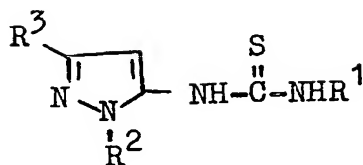
in der

R^4 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Cyclohexyl, Benzyl, Phenyl oder Chlorphenyl und

R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel

15



dehydrierend cyclisiert.

BASF Aktiengesellschaft